

NEWSLETTER 2014/04

Liebe Patientinnen und Patienten,
liebe Angehörige,
sehr geehrte Damen und Herren,

dies ist nun der dritte und vorerst letzte Beitrag zum Thema „**Myelom-Studien**“. In unserem Newsletter 2014/02 stellten wir aus Sicht von Betroffenen die Frage „Soll ich an einer Studie teilnehmen?“. In der Ausgabe 2014/03 erschien der zweite Teil zum Thema, nämlich über Therapie-Studien des Myelom-Zentrums Heidelberg. Hier nun folgt der Beitrag zu laufenden und geplanten Studien des Myelom-Studienzentrums Würzburg. Wir bedanken uns herzlich bei den Herren Prof. Dr. Einsele, Dr. Knop und Dr. Rasche für die nachfolgende Zusammenstellung.

Innovative Therapie für Myelom-Patienten in Deutschland. Würzburger Erfahrungen

Verfasser: H. Einsele, S. Knop, L. Rasche

An der Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg wurde seit 2004 eines der größten und renommiertesten klinischen und wissenschaftlich aktiven Myelombehandlungszentren weltweit etabliert. Durch großzügige Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen einer klinischen Forschergruppe, des BMBF, der deutschen Krebshilfe und der Leukemia/Lymphoma Society der USA wurde ein großes Forschungsprogramm zum MM aufgebaut. Neu wurde auch durch großzügige Unterstützung der Wilhelm-Sander-Stiftung eine interdisziplinäre Therapieeinheit Multiples Myelom eingerichtet, in der Myelompatienten gemeinsam von Spezialisten der Hämatologie, Orthopädie, Strahlentherapie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Neurologie und Nephrologie betreut werden. Dazu werden verstärkt klinische Studien auch zu den Themen Nierenfunktionsverbesserung, Knochenaufbau und -erhalt, Polyneuropathie etc. angeboten. Prognose und Lebensqualität der Myelompatienten sind durch die Beiträge der Würzburger Myelomgruppe in den letzten Jahren verbessert worden.

Am Würzburger Myelomzentrum werden für Patienten in allen Krankheitsphasen, vom asymptomatischen Myelom bis hin zur mehrfach vorbehandelten Erkrankung, klinische Studien angeboten. Im Rahmen von Investigator Initiierten Studien (sog. IITs) werden durch die DSMM-Studiengruppe Studien zur Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation angeboten, aber auch Studien für nicht transplantierbare Patienten und Patienten mit Rückfall oder fehlendem Ansprechen.

Die DSMM-Studien zeichnen sich durch eine moderne Diagnostik und ein anspruchsvolles wissenschaftliches Begleitprogramm aus. In den DSMM-Studien haben auch niedergelassene Onkologen und kleinere Kliniken Zugang zu innovativen Studienkonzepten und neuen Medikamenten sowie zu moderner bildgebender und molekulargenetischer Diagnostik. Die DSMM-Studiengruppe unter Leitung von Prof. H. Einsele konnte sich in den letzten 18 Jahren innerhalb Deutschlands als Studiengruppe beim Multiplen Myelom mit Vorreiterfunktion etablieren. Ergebnisse der multizentrischen Investigator initiierten Studien (IITs) werden in Therapieempfehlungen des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) und internationalen Leitlinien berücksichtigt. Offene und in Kürze rekrutierende DSMM-Studien werden dargestellt:

Auch das Angebot an Studien mit neuen Substanzen und insbesondere an innovativen „frühen Phase Studien“ (Phase I/II) wächst am Würzburger Myelomzentrum kontinuierlich. Diese werden zusammen mit pharmazeutischen Unternehmen erfolgreich geplant und umgesetzt.

Zahlreiche neue Medikamente mit weniger Nebenwirkungen und einem verbesserten Wirkungsgrad befinden sich beim Multiplen Myelom zurzeit in der klinischen Entwicklung. Zum einen handelt es sich um Nachfolger der Wirkstoffe Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib. Zum anderen werden aber auch neue Medikamente zur Hemmung der Zellteilung und zur immunologischen Therapie untersucht. Monoklonale Antikörper, die bereits bei anderen Krebserkrankungen in der Therapie fest verankert sind, leiten eine neue Ära in der Therapie des Multiplen Myeloms ein und bilden einen Schwerpunkt der Studienaktivitäten des Würzburger Myelomzentrums. Die neuen Medikamente werden in der Regel in Kombination mit den Substanzen Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason getestet.

Eine Übersicht zu den aktiven myelom-assoziierten Studien finden Sie unter <http://www.studienambulanz-wuerzburg.de/index.php?id=23>

Kontaktaufnahme mit dem Studienzentrum Würzburg ist über die Studienzentrale, Tel. 0931/201-40956 bzw 40001 möglich.

1. DSMM XIII-Studie:

Bei dieser Studie geht es um die international sehr kontrovers geführte Frage, bis zu welchem Alter der Myelompatient von einer Hochdosis-Chemotherapie und Eigenstammzelltransplantation profitiert. Es wird überprüft, in wie weit bei Patienten im Alter zwischen 65-75 Jahren mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom nach Primärtherapie mit Lenalidomid und Dexamethason eine Dosis angepasste Doppel-

transplantation gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltung gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason überlegen ist. Diese Studie ist insbesondere deshalb sehr relevant, weil die große internationale FIRST-Studie gezeigt hat, dass Revlimid und Dexamethason bis zum Progress gegeben, einen neuen Therapiestandard für die älteren Patienten darstellt. Im Rahmen der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom wollen wir prüfen, ob die zusätzliche Durchführung einer Stammzelltransplantation gerade auch bei älteren Patienten die Prognose und die Zeit ohne Rückfall weiter verbessert.

2. **Die DSMM XIV-Studie** für Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom, im Alter bis 65 Jahre geeignet. Hier werden mehrere Fragestellungen überprüft, zum einen wollen wir prüfen, ob es sinnvoll ist, bei dem Myelom-Patienten bereits in der Erstbehandlung beide neue Substanzen, d.h. Lenalidomid und Bortezomib einzusetzen oder ob eine der neuen Substanzen ausreicht, um ein sehr gutes Ansprechen bereits vor Stammzelltransplantation zu erzielen und ggf. die zweite neue Substanz zu einem späteren Zeitpunkt noch zur Verfügung zu haben. Es wird daher eine Primärtherapie mit Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason (VRD 2 neue Substanzen) im Vergleich zu Lenalidomid, Adriamycin und Dexamethason (RAD einer neuen Substanz) geprüft. Eine weitere, wichtige Fragestellung ist die Qualität des Ansprechens. Hierzu werden modernste Methoden eingesetzt, um geringste Tumorzellmengen bei den Patienten feststellen zu können. Bei den Patienten, die nach erster Stammzelltransplantation eine mindestens sehr gute partielle oder gar komplette Remission erreichen, wird dann der Stellenwert einer zweiten Stammzelltransplantation geprüft.

Patienten, die auf die erste Transplantation suboptimal ansprechen, also weniger als eine sehr gute partielle Remission aufweisen, prüfen wir randomisiert die autologe (eigene), gegen allogene (fremde) Stammzelltransplantation, jeweils gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie zur besseren Tumorkontrolle.

3. Im Rahmen der **DSMM XV-Studie**, werden wir Patienten mit Rückfall nach Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib mit einer hocheffizienten und nur als Tabletten einzunehmenden Therapie, welche das neueste IMiD (Pomalidomid) und den neuesten Proteasom-inhibitor (Ixazomib) enthält, also einer Kombination von Pomalidomid, Ixazomib, niedrig dosiertem Dexamethason behandeln und bei suboptimalen Ansprechen zusätzlich Cyclophosphamid hinzufügen.

4. Die **DSMM XVII-Studie**, die deutschlandweit unter Einbindung beider Studiengruppen geplant ist, soll eine Behandlung des Rückfalls nach autologer Stammzelltransplantation mit einer neuen, hocheffizienten Dreifachtherapie

(Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason) umfassen. Anschließend werden Patienten, bei denen ein optimaler Spender gefunden wird und die einer allogenen Stammzelltransplantation zustimmen, dieser zugeführt werden. Anschließend folgt eine Carfilzomib-Konsolidierung, um die Rezidivrate nach allogener Stammzelltransplantation weiter zu reduzieren.

5. Die **Studie ADMYRE** ist eine randomisierte Multicenter offene Phase III- Studie, die eine Behandlung mit Plitidepsin in Kombination mit Dexamethason mit einer Monotherapie mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem, refraktärem Multiplen Myelom vergleicht. Hier soll eine neue vielversprechende Substanz, die aus dem Meer (Schwämme) gewonnen wurde geprüft werden.

6. **AYU922, eine offene Multicenter Phase I B / II Studie** von AYU922, einem Hitzeschockproteininhibitor, der entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei rezidiviertem, refraktärem Myelom eingesetzt wird.

7. **Stratus Studie (MM010)** eine multizentrische Studie mit Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.

8. **T-Control Studie:** Hier wird der Einsatz von CD34-selektierten allogenen Stammzellen und anschließender Gabe von multiantigen-spezifischen Spender-T-Zellen im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation geprüft, u.a. bei Patienten mit Multiplen Myelom. Ziel ist es, die GvH-Reaktion sowohl die akute- als auch chronische, u.a. beim Multiplen Myelom zu verhindern und die Tumorkontrolle und Infektionskontrolle durch Rückgabe von hochselektionierten T-Zellen des Spenders zu beherrschen (dies sehen wir als wesentliche Fortentwicklung der allogenen Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom).

9. **Endeavour: Eine randomisierte offene Phase III-Studie** von Carfilzomib + Dexamethason vs. Bortezomib + Dexamethason bei Patienten mit Rückfall des Multiplen Myeloms. Hier wird der etablierte Proteasominhibitor (Bortezomib / Velcade) mit dem neuen Proteasominhibitor (Carfilzomib) bei Patienten mit Rückfall des Multiplen Myeloms geprüft.

10. **MOR202C10: Eine Phase I/IIa Studie zur Dosisescalation**, um die Sicherheit und Wirksamkeit des humanen anti-CD38 Antikörper MOR202C101 als Monotherapie und in Kombination mit der Standardtherapie bei Patienten mit rezidiviertem, refraktärem Multiplen Myelom zu prüfen. Die Anti-CD 38 Antikörper Daratumomab und SAR zeigen eine geringe Nebenwirkungsrate und hohe Wirksamkeit auch bei fortgeschrittenem Multiplen Myelom, so dass wir hier ebenfalls sehr positive Ergebnisse erwarten.

11. **PAT-SM6: Eine offene Phase I-Studie mit Dosisescalation**, um die Sicherheit und Wirksamkeit der intravenösen Infusion des anti-GRP78 monoklonalen IgM-Antikörpers PAT-SM6 für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myeloms zu prüfen. Rationale dieser Studie ist die Zunahme der Bildung und Oberflächenexpression von Hitzeschockproteinen unter Therapie mit Proteasominhibitoren, wie z.B. Bortezomib und Carfilzomib, einhergehend mit einer Resistenz gegenüber Proteasominhibitoren.

Die erste Dosisescalationsstudie zeigte eine sehr gute Verträglichkeit und konnte bei einigen Patienten eine gute Krankheitsstabilisierung über mehrere Monate erreichen.

Wir gehen davon aus, dass gerade die Kombination mit Proteasominhibitoren und wahrscheinlich Lenalidomid zu einer deutlich Wirkungsverstärkung des Antikörpers führt. So konnten wir Patienten mit extramedullären Multiplen Myelom, die auf Bortezomib + Lenalidomid-Kombination refraktär waren, sehr erfolgreich mit der Kombination Lenalidomid + Bortezomib und jetzt zusätzlichem PAT-SM6 Antikörpergabe behandeln. Dies spricht dafür, dass der neue Antikörper, der exklusiv gegen bösartige Plasmazellen wirkt, tatsächlich die Resistenz gegenüber Bortezomib und Carfilzomib aufhebt. Daher werden wir PAT-SM6 mit Proteasominhibitoren (Carfilzomib, Bortezomib etc.) in einer im Herbst anlaufenden Studie kombinieren.

12. Eine **Multicenter offene Phase IIa-klinische Studie**, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von **Noxa12-Kombination mit Bortezomib** und Dexamethason getestet wird. Ziel ist hier, die Anhaftung der Myelomzellen an das Knochenmark Stroma aufzuheben und damit die Myelomzellen effektiver durch Bortezomib und Dexamethason behandeln zu können.

13. Eine spannende neue Substanz, die sogar eine Wirksamkeit noch bei Patienten hat, die auf Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Carfilzomib nicht mehr ansprechen, ist **Filanesib (Array-520)** ein Spindelzellgift, welches die Vermehrung der Myelomzellen blockiert. Eine in den USA durchgeführte Studie zeigte ein Ansprechen auf Filanesib bei 20% der Patienten, die komplett refraktär waren (also kein Ansprechen mehr auf irgendeine verfügbare andere Substanz) zeigten. Es gibt Patienten, die trotz Nichtmehransprechen auf all diese anderen Substanzen seit jetzt 2 ½ Jahren unter Filanesib in Remission sind. In jetzt anlaufenden Studien werden wir Filanesib als Monotherapie und in Kombination mit Carfilzomib prüfen.

14. Eine weitere neue Strategie, ist der **Einsatz von Radionukliden**, das heißt radioaktive Substanzen, die an Trägermoleküle gekoppelt werden, und so wirksam an die Myelomzelle im

Knochenmark und auch außerhalb des Knochenmarks bei extramedullären Manifestationen herangeführt werden. Hier lässt sich eine sehr hohe Strahlendosis exklusiv auf die Myelomzellen richten, sodass eine sehr effektive Tumorkontrolle bei geringer Nebenwirkungsrate erreicht wird. Wir haben Patienten mit refraktärem Myelom, sowohl im Knochenmark als auch extramedullär erfolgreich mit dieser Strategie behandelt, die jetzt auch für weitere Patienten zur Verfügung stehen wird.

15. **Weitere immunologische Ansätze nutzen die Umorientierung der Immunzellen in Richtung Tumorzellen.** Gerade bei Myelompatienten versagt das Immunsystem in der Kontrolle der Tumorerkrankung und -ausbreitung. Durch neue Antikörper, welche Immunzellen, die eigentlich ganz andere Aufgaben haben, umzuprogrammieren und gegen Tumorzellen zu aktivieren, konnten bei verschiedenen anderen Formen des Blutkrebses bereits sehr erfolgreiche Behandlungen durchgeführt werden. Wir werden solche Konstrukte, welche zum Teil von eigenen Gruppen entwickelt wurden, Anfang des nächsten Jahres in die Klinik bringen. Außerdem arbeiten wir an Strategien, um durch einen neuen Rezeptor Immunzellen, welche gegen andere Strukturen, z.B. Viren gerichtet sind, umzuprogrammieren, sodass sie dann Myelomzellen erkennen können. Diese Ansätze werden wahrscheinlich Anfang 2016 für die Therapie des Patienten mit Multiplen Myelom zur Verfügung stehen.

Offene Therapiestudien aus Würzburg und deutschlandweit finden Sie auch auf unserer Homepage unter <http://www.myelom.org/studien/allg-information.html>

Neues aus der Myelomforschung, insbesondere zu neuen Therapien ist abrufbar unter <http://www.myelom.org/therapien/neues-aus-wissenschaft-und-forschung/2014.html>

Über **Patienten- und Angehörigenveranstaltungen** können Sie sich informieren unter <http://www.myelom.org/therapien/neues-aus-wissenschaft-und-forschung/2014.html>

Der Newsletter 2014-04 ist die letzte Ausgabe in diesem Jahr. Anfang des Jahres 2015 starten wir mit einer Ausgabe „Wichtige Ergebnisse von ASH“ dem weltweit wichtigsten hämatologischen Kongress. Angefragt ist Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig, Wien. Prof. Ludwig gehört zu den weltweit bekanntesten Myelom-Experten und unterstützt die AMM-Online als medizinischer Beirat. Unsere Beiräte finden Sie unter

<http://www.myelom.org/medizinischer-beirat.html>